

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Fibryga 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Fibrinogenum humanum

Jedna lahvička přípravku Fibryga obsahuje fibrinogenum humanum 1 g. Po rekonstituci 50 ml vody na injekce obsahuje přípravek Fibryga přibližně fibrinogenum humanum 20 mg/ ml.

Obsah koagulovatelného fibrinogenu je stanoven v souladu s Ph. Eur. monografií pro lidský fibrinogen (fibrinogenum humanum).

Vyrobeno z plazmy lidských dárců.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna lahvička obsahuje až 132 mg (5,8 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.

Bílý nebo světle žlutý, hygroskopický prášek nebo drolivá pevná látka.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba krvácení a perioperační profylaxe u pacientů s vrozenou hypofibrinogenemií nebo afibrinogenemií s tendencí ke krvácení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenostmi s léčbou poruch koagulace krve.

Dávkování

Dávkování a délka substituční léčby závisí na závažnosti onemocnění, místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Pro výpočet individuální dávky se stanoví hladina fibrinogenu (funkčního). Množství a frekvence podávání se určí individuálně pro každého pacienta na základě pravidelného stanovení hladin plazmatického fibrinogenu použité substituční terapie a kontinuálním sledováním klinického stavu pacienta a použitím jiných substitučních terapií.

Normální hladina fibrinogenu v plazmě je v rozmezí 1,5–4,5 g/l. Kritická hodnota fibrinogenu v plazmě, kdy hrozí krvácení, je přibližně 0,5–1,0 g/l.

V případě větších chirurgických zákroků je zásadní přesné monitorování substituční terapie koagulačními testy.

1. Profylaxe u pacientů s vrozenou hypofibrinogenemií nebo afibrinogenemií a známou tendencí ke krvácení.

Aby se zabránilo nadměrnému krvácení během chirurgických zákroků, je doporučována profylaktická léčba zvýšením hladiny fibrinogenu na 1 g/l a udržení koncentrace fibrinogenu na této úrovni až do zastavení krvácení a nad 0,5 g/l až do kompletního zhojení rány.

V případě chirurgických zákroků nebo léčby krvácení se dávka vypočítá takto:

$$\text{Dávka (mg/kg tělesné hmotnosti)} = \frac{[\text{cílová hladina (g/l)} - \text{naměřená hladina (g/l)}]}{0,018 \text{ (g/l na mg/kg tělesné hmotnosti)}}$$

Následné dávkování (dávky a četnost injekcí) je třeba upravit na základě klinického stavu pacienta a výsledků laboratorních vyšetření.

Biologický poločas fibrinogenu je 3–4 dny. Tak při absenci spotřeby není obvykle opakovaná léčba lidským fibrinogenem nutná. Vzhledem k tomu, že dojde k akumulaci v případě opakovaného podávání při profylaxi, dávka a frekvence se určí v závislosti na terapeutickém cíli lékaře pro konkrétního pacienta.

Dávkování u zvláštních skupin pacientů

Pediatričtí pacienti

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování u dětí.

Starší pacienti

Klinické studie přípravku Fibryga nezahrnovaly pacienty ve věku 65 let a starší, a není tedy přesvědčivý důkaz o tom, zda reagují jinak než mladší pacienti.

2. Léčba krvácení

Krvácení u pacientů s vrozenou hypofibrinogenemií nebo afibrinogenemií

Krvácení je třeba léčit tak, aby byla dosažena doporučená cílová plazmatická hladina fibrinogenu 1 g/l. Tuto hladinu je třeba udržovat do dosažení hemostázy.

Způsob podání

Intravenózní infuze nebo injekce.

Přípravek Fibryga se podává pomalu do žíly při doporučené maximální rychlosti 5 ml za minutu.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tromboembolismus

U pacientů s vrozeným nebo získaným deficitem existuje riziko vzniku trombózy, pokud jsou léčeni

lidským fibrinogenem, a to zejména při vysokých dávkách nebo po opakovaném podání. Pacienti, kteří dostávali lidský fibrinogen, musí být pečlivě sledováni na příznaky trombózy.

U pacientů s anamnézou ischemické choroby srdeční nebo infarktu myokardu, u pacientů s jaterním onemocněním, u pacientů před nebo po operaci, u novorozenců nebo u pacientů s rizikem tromboembolických příhod nebo diseminované intravaskulární koagulace musí být zváženo potenciální přínos léčby s lidským plazmatickým fibrinogenem proti riziku tromboembolických komplikací. Opatrnost a pečlivé sledování je nezbytné.

Reakce alergického nebo anafylaktického typu

Pokud dojde k alergické nebo anafylaktické reakci, musí být injekce/infuze okamžitě zastavena. V případě anafylaktického šoku je třeba dodržovat standardní lékařské postupy pro léčbu šoku.

Hladina sodíku

Jedna lahvička přípravku Fibryga obsahuje až 132 mg (5,8 mmol) sodíku. To odpovídá 9,2 mg (0,4 mmol) sodíku na kg tělesné hmotnosti pacienta, pokud je podána počáteční dávka 70 mg/kg tělesné hmotnosti. To je třeba zvážit u pacientů, kteří jsou na dietě s kontrolovaným obsahem sodíku.

Virová bezpečnost

Standardní opatření zabraňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické markery infekce a zařazení účinných výrobních kroků k inaktivaci/odstranění virů. Přes všechna tato opatření při přípravě léčivých přípravků vyráběných z lidské krve nebo plazmy, možnost přenosu infekčních činitelů nelze zcela vyloučit. To platí i pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry a jiné patogeny.

Přijatá opatření jsou považována za účinná u obalených virů, jako je např. HIV, HBV a HCV, a vůči neobalenému viru HAV. Přijatá opatření mohou mít omezenou účinnost vůči neobaleným virům, jako je např. parvovirus B19. Infekce parvovirem B19 může být závažná u těhotných žen (infekce plodu) a u pacientů s imunodeficiencí nebo zvýšenou erytropoézou (např. hemolytická anemie).

Vhodné očkování (proti hepatitidě A a B) má být zváženo u pacientů, kteří pravidelně/opakovaně dostávají fibrinogenové přípravky získané z lidské plazmy.

Důrazně se doporučuje zaznamenat při každém podání přípravku Fibryga pacientovi název a číslo šarže přípravku pro možnost dohledání spojení mezi pacientem a šarží přípravku.

Imunogenita

V případě substituční léčby s koagulačními faktory u jiných vrozených deficitů byly nejčastěji pozorovány protilátkové reakce, ale v současné době nejsou žádné údaje o fibrinogenu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nejsou známy žádné interakce fibrinogenu z lidské plazmy s ostatními léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nebyly s přípravkem Fibryga provedeny (viz bod 5.3). Vzhledem k tomu, že léčivá látka je lidského původu, je metabolizována stejným způsobem jako pacientovy vlastní bílkoviny. Nepředpokládá se, že tyto fyziologické složky lidské krve mají negativní vliv na reprodukci nebo na plod.

Bezpečnost přípravku Fibryga pro použití v těhotenství nebyla v kontrolovaných klinických studiích stanovena.

Klinické zkušenosti s fibrinogenovými přípravky v léčbě porodních komplikací naznačují, že se nedají

očekávat žádné škodlivé účinky na průběh těhotenství, ani na zdraví plodu či novorozence.

Kojení

Není známo, zda je přípravek Fibryga vylučován mateřského mléka. Bezpečnost použití přípravku Fibryga v období kojení nebyla v klinických studiích zkoumána.

Fertilita

Údaje o fertilitě nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Fibryga nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Adekvátní údaje o frekvenci nežádoucích účinků z klinických hodnocení s tímto přípravkem nejsou k dispozici.

V klinických studiích byly hlášeny následující nežádoucí účinky: mírná pyrexie, hlášená u jednoho pacienta, a polékový kožní výsev v podobě mírné kožní reakce projevující se svěděním a zčervenáním po podání přípravku, hlášeno také u jednoho pacienta.

Pro přípravek Fibryga a další fibrinogenové koncentráty byly hlášeny níže uvedené nežádoucí účinky:

Třída orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy imunitního systému	Alergické nebo anafylaktické reakce Kožní reakce	Není známo
Cévní poruchy	Tromboembolické příhody (včetně infarktu myokardu a plicní embolie) (viz bod 4.4) Tromboflebitida	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Zvýšení tělesné teploty (pyrexie)	Není známo

Informace o bezpečnosti v souvislosti s přenosnými agens viz bod 4.4.

Pediatrická populace:

Do bezpečnostní analýzy vrozeného deficitu fibrinogenu bylo zařazeno 8 pacientů ve věku 12 až 18 let.

Celkový bezpečnostní profil se u dospělých a dospívajících neliší.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Aby se předešlo předávkování, je indikováno pravidelné monitorování plazmatické hladiny fibrinogenu v průběhu léčby (viz bod 4.2).

V případě předávkování se zvyšuje riziko rozvoje tromboembolických komplikací.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hemostyptika/hemostatika, fibrinogen lidský,
ATC kód: B02BB01

Lidský fibrinogen (koagulační faktor I) se v přítomnosti trombinu, aktivovaného koagulačního faktoru XIII (F XIII a) a iontů vápníku přemění na stabilní a elastickou trojrozměrnou fibrinovou hemostatickou sraženinu.

Podáním lidského fibrinogenu se zvyšuje plazmatická hladina fibrinogenu a může se jím dočasně korigovat koagulační poruchu u pacientů s deficitem fibrinogenu.

Otevřená, prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná, dvouramenná zkřížená farmakokinetická studie fáze II s jedinou dávkou u 22 pacientů s vrozeným deficitem fibrinogenu (afibrinogenemie) (viz bod 5.2) hodnotila též maximální pevnost sraženiny (maximum clot firmness, MCF) jakožto zástupný marker hemostatické účinnosti (FORMA-01). MCF byla stanovena tromboelastometrickým vyšetřením (ROTEM). U každého pacienta byla MCF stanovena před podáním jedné dávky přípravku Fibryga (výchozí stav) a jednu hodinu po něm. Hodnoty MCF byly výrazně vyšší po podání přípravku Fibryga v porovnání s výchozím stavem (viz tabulka níže).

Tabulka 1: Maximální pevnost sraženiny (MCF) [mm] (populace ITT) n=22

Časový bod	Průměr ± směrodatná odchylka	Medián (rozpět)
Před infuzí	0 ± 0	0 (0–0)
1 hod. po infuzi	9,7 ± 3,0	10,0 (4,0–16,0)
Průměrná změna (primární analýza)*	9,7 ± 3,0	10,0 (4,0–16,0)

MCF = maximální pevnost sraženiny (maximum clot firmness); ITT = všichni pacienti zařazení do studie (intention-to-treat).

*p <0,0001 (95% interval spolehlivosti 8,37; 10,99)

Předběžná analýza probíhající prospektivní, otevřené, nekontrolované, multicentrické studie fáze III (FORMA-02) byla provedena u 13 pacientů s vrozeným deficitem fibrinogenu (afibrinogenemie nebo hypofibrinogenemie) ve věku od 13 do 53 let (2 dospívající, 11 dospělých). Zahrnovala léčbu 23 epizod krvácení a 4 chirurgické výkony. MCF měřená metodou ROTEM a plazmatické hladiny fibrinogenu vykázaly výraznou změnu oproti výchozím hodnotám. Všechny zkoumané léčené epizody krvácení a chirurgické výkony byly zkoušejícím a nezávislou posuzovací komisí při použití objektivního systému hodnocení vyhodnocené jako úspěšné (úspěšnost hodnocena jako dobrá nebo vynikající).

Pediatrická populace

Přípravek Fibryga byl podáván ve dvou klinických studiích 8 pacientům ve věku od 12 do 18 let. Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Fibryga při léčbě vrozeného deficitu fibrinogenu u pacientů ve věku do 12 let (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Lidský fibrinogen je běžnou součástí lidské plazmy a chová se jako endogenní fibrinogen. Biologický poločas fibrinogenu v plazmě je 3–4 dny. Přípravek Fibryga se podává intravenózně a je okamžitě dostupný v plazmatické koncentraci odpovídající podané dávce.

Otevřená, prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná, dvouramenná zkřížená farmakokinetická studie fáze II u 22 pacientů s vrozeným deficitem fibrinogenu (afibrinogenemie) ve věku od 12 do 53 let (6 dospívajících, 16 dospělých) porovnála farmakokinetické vlastnosti jednorázově podaného přípravku Fibryga s vlastnostmi jiného komerčně dostupného fibrinogenového koncentráту u stejných pacientů (FORMA-01). Každému pacientovi byla podána jedna intravenózní dávka přípravku Fibryga 70 mg/kg a srovnávací přípravek. Byly odebrány vzorky krve ke stanovení aktivity fibrinogenu ve výchozím stavu a do 14 dní po infuzi. Farmakokinetické parametry přípravku Fibryga v analýze pacientů léčených dle protokolu (per protocol, PP) (n=21) jsou shrnuty v níže uvedené tabulce.

Tabulka 2: Farmakokinetické parametry (n=21) aktivity fibrinogenu (populace PP*)

Parametr	Průměr ± směrodatná odchylka	Rozpětí
Poločas [h]	75,9 ± 23,8	40,0–157,0
C _{max} [mg/dl]	139,0 ± 36,9	83,0–216,0
AUC _{norm} pro dávku 70 mg/kg [mg*h/ml]	113,7 ± 31,5	59,7–175,5
Clearance [ml/h/kg]	0,67 ± 0,2	0,4–1,2
Průměrný rezidenční čas [h]	106,3 ± 30,9	58,7–205,5
Distribuční objem v ustáleném stavu [ml/kg]	70,2 ± 29,9	36,9–149,1

*Jeden pacient byl z populace PP vyloučen vzhledem k tomu, že mu bylo podáno <90 % plánované dávky přípravku Fibryga a srovnávacího přípravku

C_{max} = maximální plazmatická koncentrace; AUC_{norm} = plocha pod křivkou normalizovaná podle podané dávky; SD = směrodatná odchylka

Přírůstková výtěžnost *in vivo recovery* (IVR) byla stanovena podle hodnot naměřených do 4 hodin po infuzi. Mediánem přírůstkové výtěžnosti IVR bylo zvýšení o 1,8 mg/dl na mg/kg (rozpětí 1,08–2,62 mg/dl). Medián IVR značí, že dávka 70 mg/kg povede ke zvýšení plazmatické koncentrace fibrinogenu u pacienta přibližně o 125 mg/dl.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Nebyly pozorovány žádné statisticky významné rozdíly mezi aktivitou fibrinogenu u účastníků studie mužského a ženského pohlaví. Analýza PP poukázala na malý rozdíl v poločasech mezi pacienty mladšími než 18 let (n=5), u nichž byl 72,8 ± 16,5 hodin, ve srovnání se 76,9 ± 26,1 hodinami u skupiny dospělých (n=16). Clearance byla u obou věkových skupin takřka totožná – 0,68 ± 0,18 ml/h/kg a 0,66 ± 0,21 ml/h/kg.

Pediatriká populace

Nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje pro pediatriké pacienty ve věku do 12 let.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bezpečnost přípravku Fibryga byla prokázána v několika neklinických bezpečnostních farmakologických (kardiovaskulární účinky, trombogenní potenciál) a toxikologických studiích (akutní toxicita, lokální tolerance). Neklinické údaje získané na základě těchto studií nevykazují žádné zvláštní riziko pro člověka. Test venózní stáze (Wesslerův test) prokázal, že přípravek Fibryga není trombogenní při dávkách do 400 mg/kg tělesné hmotnosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Arginin-hydrochlorid
Glycin
Chlorid sodný
Dihydrát natrium-citrátu

6.2 Inkompatibility

Tento přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Chemická a fyzikální stabilita roztoku rekonstituovaného přípravku před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při pokojové teplotě (max. 25 °C). Z mikrobiologického hlediska má být použit přípravek okamžitě po rekonstituci. Není-li rekonstituovaný přípravek použit okamžitě, délka a podmínky uchovávání po rekonstituci a před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Rekonstituovaný roztok se nesmí zmrazovat ani uchovávat v chladničce. Částečně použité lahvičky je třeba zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte lahvičku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvá skleněná lahvička, třída II Ph. Eur., uzavřená infuzní zátkou (brombutylová pryž) a hliníkovým odtrhávacím víčkem.

Balení s 1 g:

1 g lidského fibrinogenu v 100ml lahvičce
Přepouštěcí zařízení Octajet
Částicový filtr

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

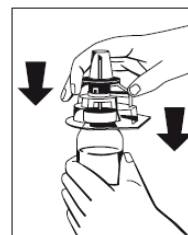
Všeobecné pokyny

- Rekonstituovaný roztok by měl být takřka bezbarvý a mírně opalizující. Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeniny.

Rekonstituce

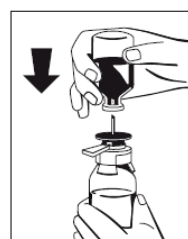
1. Prášek a injekční lahvičku s 50 ml vody na injekci (není součástí balení) nechte před otevřením zahřát na pokojovou teplotu. Tuto teplotu je během rekonstituce třeba zachovat. Pokud se k zahřátí používá vodní lázeň, je třeba zajistit, aby voda nepřišla do styku s pryžovými zátkami nebo víčky lahviček. Teplota vodní lázně nesmí překročit +37 °C (98 °F).
2. Odstraněním víček z lahviček s koncentrátem (přípravkem FIBRYGA) a s vodou na injekci odkryjte střední část infuzní zátky. Očistěte pryžové zátky lahviček alkoholovým tamponem a nechte je uschnout.
3. Odloupněte víčko z vnějšího obalu přepouštěcího zařízení Octajet. K zachování sterility ponechte zařízení Octajet v průhledném vnějším obalu.

4. Uchopte zařízení Octajet včetně obalu a převraťte ho nad lahvičkou koncentrátu (přípravku Fibryga). Zařízení stále ještě ve vnějším obalu zatlačte na střed lahvičky s přípravkem Fibryga, dokud se nearetují spony na bodci na přípravek (bezbarvý). Držte lahvičku s koncentrátem a opatrně sundejte vnější obal ze zařízení Octajet. Dbejte, abyste se nedotkli bodce na vodu (modrý) a aby zařízení Octajet zůstalo pevně připojené k lahvičce s koncentrátem. (obr. 1)



Obr. 1

5. Držte lahvičku s koncentrátem (Fibryga) pevně na rovném povrchu, převraťte lahvičku s vodou na injekci a nasad'te ji na střed bodce. Propíchněte modrou plastovou kanylou zařízení Octajet pryžovou zátku na lahvičce s vodou na injekci. (obr. 2)

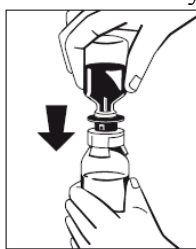


obr. 2

6. Odstraňte distanční kroužek (obr. 3) a zatlačte lahvičku s vodou na injekci dolů (obr. 4). Voda na injekci bude přitékat do lahvičky s koncentrátem (Fibryga).

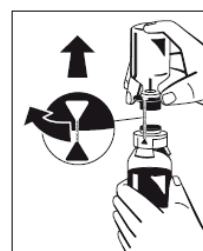


obr. 3



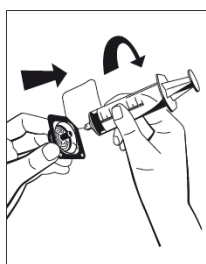
obr. 4

7. Až se voda pro injekci přepustí, jemně lahvičkou s přípravkem kručte, dokud se prášek zcela nerozpustí. Lahvičkou netřeste, aby se nevytvořila pěna. Prášek by se měl zcela rozpustit během přibližně 5 minut. Rozpuštění prášku by nemělo trvat déle než 30 minut. Pokud se prášek během 30 minut nerozpustí, je třeba přípravek zlikvidovat.
8. Otočte modrý konektor lahvičky s vodou na injekci (libovolným směrem), aby se polohové značky zarovnaly, a odstraňte lahvičku s vodou na injekci společně s bodcem na vodu. (obr. 5)

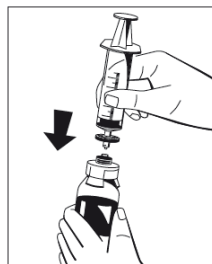


obr. 5

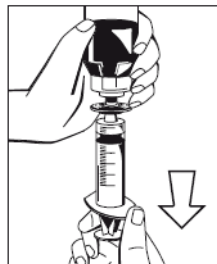
9. Připojte stříkačku k dodanému filtru (obr. 6) a filtr připojte ke koncovce Octajet Luer Lock na lahvičce koncentrátu (obr. 7). Natáhněte roztok přes filtr do stříkačky. (obr. 8)



obr. 6



obr. 7



obr. 8

10. Odpojte naplněnou stříkačku od filtru a prázdnou láhvičku zlikvidujte.

K intravenóznímu podání rekonstituovaného roztoku při pokojové teplotě se doporučuje použít standardní infuzní set.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Octapharma (IP) SPRL
Allée de la Recherche 65
1070 Anderlecht
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

75/800/16-c

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 7. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 6. 2018